



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Alterações Cardiovasculares nos Astronautas

Fiona Nóbrega Caldeira

JUNHO'2019



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Alterações Cardiovasculares nos Astronautas

Fiona Nóbrega Caldeira

Orientado por:

Mafalda Carvalho MSc

Dr. Marco Alveirinho Simão

JUNHO'2019

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Mafalda Carvalho, pelo seu apoio e disponibilidade incansáveis, e por ter tornando este trabalho numa experiência única e entusiasmante.

Gostaria ainda de agradecer ao Professor Dr. Óscar Dias, por me ter proposto este tema e por se ter demonstrado sempre disponível na realização do projeto.

Ainda agradecer à minha família e amigos.

Finalmente, gostaria de agradecer ao meu orientador, o Dr. Marco Simão.

Resumo

Após mais de 60 anos de voos espaciais, estamos a começar a entender alguns dos mecanismos de adaptações fisiológicas do organismo humano ao ambiente espacial.

Ainda há um longo caminho a percorrer antes de podermos enviar o ser humano para Marte em segurança. Até lá, inúmeros estudos terão de ser realizados, em missões de curta e longa duração, de forma a avaliar corretamente a influência deste ambiente na fisiologia humana.

Quando a força gravitacional de 1G deixa de atuar sobre o organismo humano, alterações drásticas podem ocorrer. Algumas destas adaptações podem ser consideradas agudas, como a atrofia muscular, a perda de densidade óssea e o descondicionamento cardiovascular, e outras progressivas, como as resultantes do efeito da radiação e de alterações no balanço hídrico. No entanto, na generalidade dos casos, todas são reversíveis com o retornar à Terra, e consequentemente a uma força gravitacional de 1G.

Uma das principais alterações verificadas é a nível do sistema cardiovascular e resulta, principalmente, da redistribuição superior de fluidos. A acumulação de fluidos na metade superior do corpo está na origem de alterações no sistema nervoso autónomo, nomeadamente dos reflexos autonómicos, que por sua vez levam a alterações dos parâmetros cardíacos.

Estudos mais recentes têm demonstrado que, em situações mais crónicas, a microgravidade poderá estar na origem de arritmias cardíacas e atrofia do músculo cardíaco, o que tem vindo a preocupar cientistas e fisiologistas.

Nesta revisão, irão ser abordadas as principais modificações observadas no sistema cardiovascular, nos voos de curta e de longa duração, a forma como estas afetam a homeostasia orgânica, e que contramedidas existem que possam atenuar estes mesmos efeitos.

Palavras-chave: microgravidade; fisiologia cardiovascular; voo espacial; controlo autonómico; intolerância ortostática

Abstract

After more than 60 years of spaceflights, we are beginning to understand some of the mechanisms of physiological adaptations of the human organism to space environment.

There is still a long way to go before we can safely send humans to Mars. Until then, many studies in short and long duration missions will have to be carried out in order to properly assess the influence of this environment on human physiology.

When the gravitational force ceases to act on the human organism, drastic adjustments can take place. Some of these adaptations are acute, such as muscular atrophy and deconditioning, loss of bone density, and cardiovascular deconditioning, and others more progressive, resulting from the effects of radiation and changes in water balance. In most cases, these changes are reversible when astronauts return to Earth.

One of the main changes detected is in the cardiovascular system, and results mainly from fluid redistribution. The accumulation of fluids in the upper half of the body is responsible for deviations in the autonomic nervous system, specifically the autonomic reflexes, which, in turn, leads to changes in the cardiac parameters.

Recently, studies have shown that, in more chronic situations, microgravity may be the cause of cardiac arrhythmias and cardiac atrophy, which has been worrying scientists and physiologists.

In this review, we will discuss the main changes observed in the cardiovascular system, in short and long duration flights, the way that they affect the homeostasis and the existing countermeasures that can mitigate these same effects.

Keywords: microgravity; cardiovascular physiology; spaceflight; autonomic control; orthostatic intolerance

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

1. Introdução.....	7
2. Fisiologia do Sistema nervoso autónomo.....	8
3. Alterações do volume plasmático e balanço de fluidos no espaço.....	9
3.1 Shift de fluidos no espaço.....	9
3.2 Adaptações agudas da microgravidade.....	10
3.3 Adaptações crónicas da microgravidade.....	11
4. Alterações da composição sanguínea.....	12
5. Alterações autonómicas cardiovasculares.....	13
5.1- Pré-voo vs durante o voo.....	13
5.2- Pré-voo vs Pós-voo.....	14
6. Retorno à gravidade: Intolerância Ortostática.....	14
7. Riscos a longo prazo na Estabilidade Cardíaca.....	16
7.1- Atrofia Cardíaca.....	16
7.2- Alterações do ritmo cardíaco.....	17
7.3- Risco de doenças cardiovasculares nos astronautas.....	17
8. Contramedidas.....	18
9. Conclusões.....	19
10. Referências Bibliográficas.....	20
11. Anexos.....	25

1. Introdução

O espaço sempre constituiu um grande ponto de atração para o ser humano. O desejo de voar e ir além-fronteiras acompanha a humanidade desde muito cedo, como podemos constatar na mitologia grega, através de Ícaro. Esse sonho foi finalmente concretizado a 21 de julho de 1969, quando Neil Armstrong chegou à Lua e ultrapassou limites nunca antes imaginados. [2] A exploração espacial humana tem uma história superior a 60 anos, tendo-se iniciado com o primeiro voo efetuado a 12 de abril de 1961, pelo cosmonauta Yuri Gagarin. [1]. Desde então, têm surgido mais perguntas do que respostas relativamente aos efeitos de aceleração, vibração, concentrações de CO₂ e principalmente dos efeitos da microgravidade no nosso organismo. Ameaças externas à vida humana têm sido identificadas, tais como: a radiação solar e ultravioleta, meteoritos e temperaturas extremas, o que tem vindo a dificultar a realização de estudos espaciais.[3] O espaço é, portanto, um ambiente hostil, [2] sendo por isso importante o estudo aprofundado das adaptações fisiológicas do corpo humano a este novo ambiente, e a avaliação das implicações destas na saúde humana. Para isso, muitas missões de curta e longa duração têm sido realizadas, e uma série de resultados obtidos têm revelado alterações potencialmente graves para o ser humano. Curiosamente, as mudanças fisiológicas observadas assemelham-se a um normal processo de envelhecimento, com alterações como atrofia muscular, desmineralização óssea, alterações cardiovasculares, respiratórias, imunológicas e neurovestibulares, sendo apenas reversíveis com o retorno à Terra [2,4].

Uma das principais alterações verificadas é a nível do sistema cardiovascular, que sofre grandes mudanças relacionadas, principalmente, com os efeitos da diminuição da força gravitacional, ou microgravidade, no corpo humano. Essas mudanças apresentam desafios para a adaptação e operação humana no espaço [5].

O objetivo desta revisão é explorar o conhecimento adquirido no último meio século de voos espaciais, e resumir os principais efeitos da exposição de microgravidade de curta e longa duração na fisiologia e funcionamento cardiovascular, incluindo a redistribuição de fluidos, alterações no Sistema Nervoso Autónomo (SNA), nomeadamente nos reflexos autonómicos, parâmetros cardíacos e de intolerância ortostática, [5] de forma a conseguir identificar as lacunas de conhecimento do tema, e avaliar quais as áreas com maior necessidade de pesquisa futura.

2. Fisiologia do Sistema Nervoso Autónomo

Para uma melhor compreensão das alterações fisiopatológicas do espaço no organismo humano, é essencial ter presente alguns dos conceitos mais importantes do sistema nervoso autónomo.

O SNA é responsável pelo controlo das atividades involuntárias do organismo, sendo crucial na resposta a situações “life-threatening”, na manutenção da temperatura corporal e na manutenção da homeostasia em vários sistemas de órgãos, incluindo o cardiovascular e gastrointestinal [6].

O SNA é constituído por dois sistemas: Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o Sistema Nervoso Parassimpático (SNP), que interagem continuamente entre si de forma a adaptar o corpo às mudanças exteriores e originar respostas rápidas e eficazes, principalmente através de reflexos autonómicos, nomeadamente do barorreflexo. No Sistema Nervoso Parassimpático (SNP), os neurónios pré-ganglionares que surgem do tronco cerebral saem do Sistema Nervoso Central (SNC) através dos seguintes pares cranianos: nervo oculomotor (III), nervo facial (VI), nervo glossofaríngeo (IX) e nervo vago (X). Este último é claramente importante em termos de influência do SNP, dada a sua ampla distribuição e ao facto de 75% de todas as fibras parassimpáticas advirem do nervo vago, não sendo o sistema cardiovascular exceção [7].

Cada sistema domina em determinadas condições. O Sistema Nervoso Parassimpático predomina em situações de repouso, de forma a conservar energia e a regular as funções básicas do corpo humano, nomeadamente, a digestão e micção [7].

O Sistema Nervoso Simpático (SNS) predomina em situações emergentes, “fight-or-flight”, e durante o exercício físico [7]. O SNS tem um papel relevante no sistema cardiovascular, inervando vasos sanguíneos em todo o corpo e aumentando a frequência cardíaca e o tónus muscular, o que será especialmente importante como adaptação fisiológica no retorno dos astronautas à Terra.

Como referido anteriormente, um dos reflexos autonómicos mais importantes, particularmente nos astronautas, é o barorreflexo. A importância do reflexo barorreceptor prende-se com a capacidade de estabilização da pressão arterial face a perturbações na homeostasia da mesma. Isto é conseguido através de um grande número de ajustes neuronais e humorais realizados pela estimulação de barorreceptores [8].

Quando a pressão arterial diminui, o número de impulsos sensoriais ao tronco cerebral também diminui. Como resultado, o SNA responde aumentando a frequência cardíaca e a resistência vascular, permitindo assim que a pressão arterial retome aos valores normais [7].

3. Alterações do volume plasmático e balanço de fluidos no espaço

3.1- “Shift” de fluidos no espaço

O campo gravitacional da Terra tem sido responsável por atrair as células e tecidos da vida a uma taxa estável de 9.81 m/s^2 (1G) por milhões de anos. Esta força mantém o ser humano ancorado à superfície terrestre, e pesquisas têm comprovado que a nossa biologia está adaptada a este ambiente [9]. O sistema cardiovascular, constituído pelo coração e vasos sanguíneos, é particularmente organizado de forma a atuar dentro do campo gravitacional terrestre.

Com algumas exceções, a maioria dos voos espaciais tripulados ocorre em baixa órbita em relação ao planeta Terra (LEO - Low Earth Orbit), que ocorre a uma distância de aproximadamente 370 km [2]. Os objetos em microgravidade, portanto em LEO, estão sujeitos a cerca de 90% da gravidade terrestre, no entanto, a velocidade durante a órbita contrabalança efetivamente a força de gravidade, o que cria um estado de queda livre aparente [5].

Até ao momento, a maioria dos estudos científicos no espaço têm sido conduzidos num ambiente de microgravidade ou ausência de peso. Na posição ortostática ao nível do solo, as pressões arteriais do corpo humano equilibram-se a cerca de 200 mmHg nos pés, 100mmHg a nível do coração e 70 mmHg na cabeça [5]. Com a ausência do campo gravitacional, isto não acontece (Figura 1).

A diminuição da ação da força hidrostática gravitacional irá assim condicionar uma redução significativa de pressão intratorácica, levando à expansão do tórax e promovendo a redistribuição e acumulação de fluidos na metade superior do corpo [2,5]. Consequentemente, este *shift* ou redistribuição origina edema facial, congestão nasal e ingurgitamento venoso superficial, associado a uma diminuição da circunferência dos membros inferiores que surge durante os primeiros dias do voo, se mantém durante todo o voo e perdura durante as primeiras horas do pós-voo [10,11]. Estas alterações são vulgarmente conhecidas pelos astronautas como “chicken legs” e

“puffy face” [2], verificando-se um aumento da espessura do tecido superficial da zona frontal até 7%, e uma diminuição da espessura da tíbia em cerca de 15% [12].

Nesta fase, há um equilíbrio das pressões arteriais ao nível dos pés, coração e cabeça para valores de aproximadamente 100mmHg [5] (Figura 1).

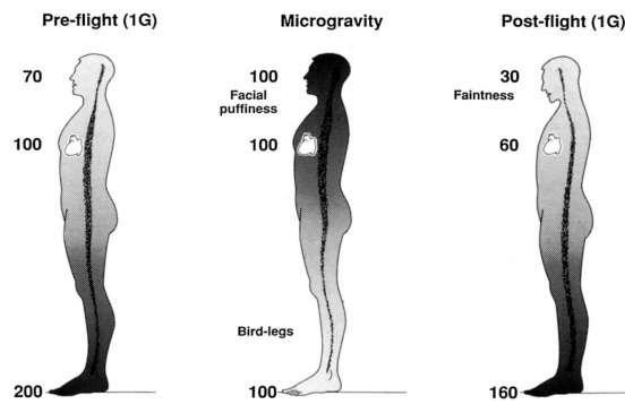


Figura 1- Alterações da pressão arterial sob o efeito da microgravidade antes, durante e após o voo espacial [13]

3.2- Adaptações agudas à microgravidade

Compreender a dinâmica do *shift* de fluidos requer uma monitorização contínua da pressão de enchimento cardíaco medida pela pressão venosa central (PVC) [2].

Muitos estudos realizados basearam-se nas alterações cardiovasculares visualizadas durante as primeiras 24h dos astronautas em condições de microgravidade. O que se verifica, na maioria destes estudos, é que a diminuição da PVC encontra-se associada a um aumento do volume das cavidades cardíacas [14,15]. Em contrapartida, o enchimento cardíaco e o volume sistólico permanecem elevados. Apesar da discrepância entre a diminuição da PVC e do aumento do volume cardíaco ainda não serem muito bem compreendidas, um estudo realizado por Videbaek e Norsk, em 1997, através de voos parabólicos, comprovou que a queda da pressão intratorácica (medida pela pressão esofágica), era superior à diminuição de PVC, de tal forma que a pressão cardíaca transmural aumentava com a microgravidade. O aumento de pressão transmural resulta num aumento do diâmetro auricular. Além disso, o *shift* de fluidos superiormente provoca um aumento do volume sanguíneo no tronco e, portanto, da pressão arterial da circulação central, o que por um lado leva ao estiramento auricular, e por outro à ativação de mecanoreceptores, que desencadeiam uma resposta autonómica para regulação de volume [2,5].

Estas alterações estão na origem do aumento do péptido natriúretico atrial (ANP) [17] em 80%, que, por sua vez, aumenta a permeabilidade vascular, a vasodilatação periférica, bem como a diurese e natriurese, que ocorrem durante as primeiras 24h do voo [18] (Figura 2).

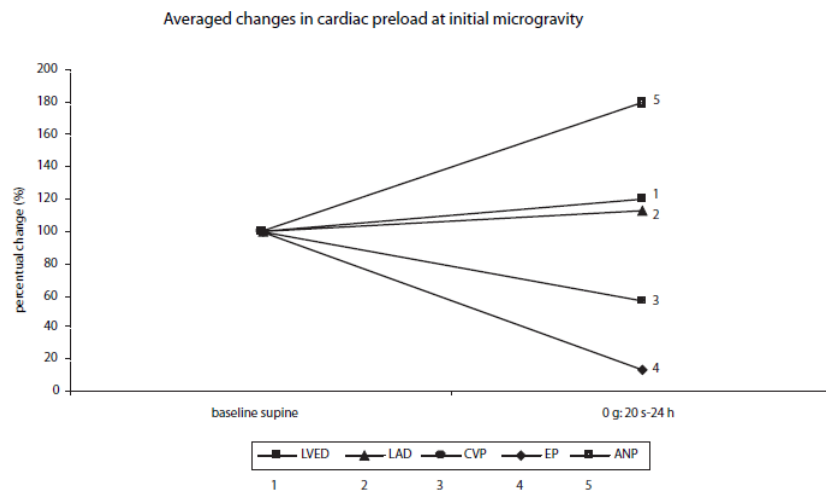


Figura 2- Alterações resultantes das primeiras 24h sob ação de microgravidade [2]: LVED-left ventricular end-diastolic dimension; LAD-central venous pressure; EP- oesophageal pressure; ANP- atrial natriuretic peptide;

3.3- Adaptações crónicas à microgravidade

O volume sanguíneo, sob a ação da microgravidade, não é apenas deslocado para a metade superior do corpo, como também diminui. A constante redução do volume de sangue efetivo é o principal evento responsável pelas adaptações crónicas à microgravidade [2].

Esta hipovolemia mantém-se até depois da aterragem. Como resultado, vários mecanismos compensatórios são ativados na tentativa de superar este défice. A diminuição do volume sistólico, bem como dos níveis plasmáticos de ANP, são consequências desta redução de volume.

Estudos ecocardiográficos demonstraram que, após um aumento inicial do volume ventricular esquerdo, há uma diminuição que permanece mesmo no pós-voo [19]. Após 24-48h, observou-se ainda diminuição das dimensões ventriculares em 10% em comparação com os valores prévios.

Alterações ao nível do fluxo sanguíneo femoral, em resposta às alterações gravitacionais, também foram visualizadas, nomeadamente pela diminuição da resistência vascular [20].

Com o tempo, os sensores dos barorreflexos respondem à redução crónica do volume plasmático com o aumento do tónus vasomotor, bem como a reabsorção de sódio e água. Isto reflete-se nos níveis mais elevados de noradrenalina (NA), na maior atividade nervosa simpática muscular, nos níveis mais elevados de epinefrina e no aumento da resistência vascular periférica [21,22].

Finalmente, existe um aumento da ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e da taxa de filtração glomerular (TFG), em paralelo com uma diminuição da resposta às infusões de solução salina e ao aumento da ingestão de líquidos. Estas ações levam, novamente, à diminuição da excreção e retenção de sódio [23]. A combinação da retenção de sódio com as alterações no balanço hídrico estão a favor de um distúrbio ao nível da reabsorção de água, diabetes insipidus, em consequência da exposição prolongada à microgravidade. Isto é suportado pela supressão da atividade do canal de aquaporina 2, que é encontrado em combinação com hipercalciúria (causada pela perda óssea) [24,25,26,27] (Figura 3; Anexo 1).

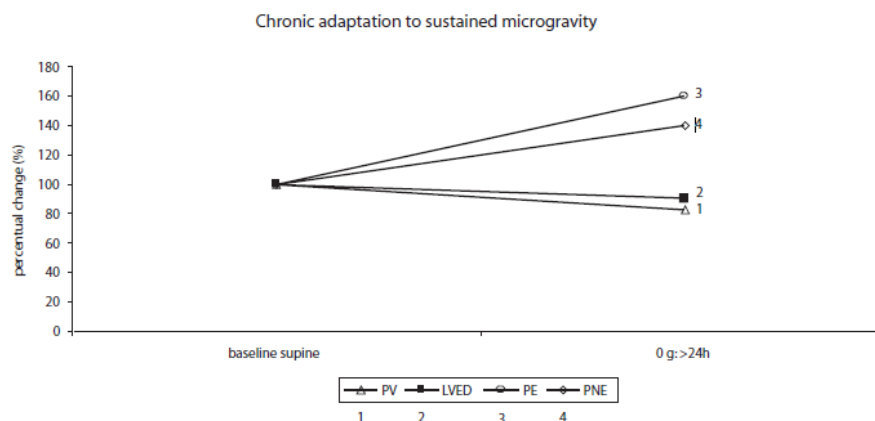


Figura 3- - Alterações após 24h sob ação de microgravidade [2]: LVED-left ventricular end-diastolic dimension; LAD- central venous pressure; EP- oesophageal pressure; ANP- atrial natriuretic peptide;

4. Alterações da composição sanguínea

Os astronautas regressam do espaço, na maioria das vezes, com uma diminuição do número de eritrócitos e de volume plasmático. A redução da massa eritrocitária, cerca de 10% em menos de 10 dias [2], pode refletir uma adaptação do organismo à mudança da distribuição sanguínea, que depende da força da gravidade [28].

A diminuição na contagem de reticulócitos sugere uma eritropoiese retardada, teoria reforçada pela diminuição dos níveis séricos de eritropoietina [29]. Um estudo realizado

por Udden et al., mostrou que o volume plasmático diminuía durante as primeiras 24h de voo espacial, e que alguns dos eritrócitos programados para serem libertados pela medula não surgiam na circulação sanguínea [30]. Esta teoria foi mais tarde confirmada por Alfrey et al., em 1996, que demonstrou a redução de eritropoietina no ambiente de microgravidade, e o seu incremento acelerado com o regresso à superfície terrestre.

Acredita-se que esta diminuição da produção de eritropoietina, e consequentemente de eritrócitos, seja uma resposta compensatória do corpo humano à diminuição do volume plasmático, que originam um aumento do hematócrito de aproximadamente 15%. Este fenómeno é vulgarmente conhecido como “anemia of spaceflight”.

5. Alterações Autonómicas Cardiovasculares

5.1- Pré-voo vs durante o voo

Como já referido, (vide fisiologia SNA), o reflexo barorreceptor, mediado por mecanorreceptores sensíveis ao estiramento nos átrios, arco aórtico e seios carotídeos, fornece um ciclo de feedback negativo que regula ativamente a pressão sanguínea. O ingurgitamento vascular nestas áreas está na origem da ativação de vias autonómicas que resultam numa diminuição da frequência cardíaca e consequentemente da pressão arterial média (PAM) [5].

Poucos estudos têm sido publicados relativamente à evolução das respostas autonómicas cardiovasculares durante o voo espacial. A maioria destes baseia-se em métodos não invasivos, nomeadamente na variabilidade da frequência cardíaca ou HRV (*hear rate variability*) [2] (Anexo 2). A HRV pode ser avaliada nos domínios de tempo e frequência, sendo este último o que é mais comumente utilizado em estudos cardiovasculares. No domínio da frequência, três bandas de diferentes frequências podem ser identificadas: bandas de muito baixa frequência (VLF), de baixa frequência (LF), que corresponde à atividade simpática, e a banda da alta frequência (HF), a qual traduz, maioritariamente, alterações ao nível parassimpático.

Ao longo do tempo, o estudo da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial tem gerado resultados muito contraditórios. Contudo, admite-se que, numa fase aguda da ação da microgravidade, existe uma diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial média, quando comparada com valores pré-voo na posição ortostática. Muitos dos achados documentam um aumento do domínio de alta frequência [32],

associada a um incremento da estimulação parassimpática. Assim sendo, a diminuição de frequência cardíaca pode ser o resultado da ativação do SNA, principalmente através de uma modulação vagal do nódulo sinusal, a fim de manter o débito cardíaco e consequentemente perfusão cerebral.

5.2- Pré-voo vs Pós-voo

De acordo com um estudo realizado por Becker et al., 2003, com o retorno à gravidade, observam-se alterações da sensibilidade do barorreflexo, o que sugere que a diminuição do volume sanguíneo, que ocorre nas situações de microgravidade, requer um aumento de frequência cardíaca (FC) e do estímulo simpático para manter os valores de pressão arterial dentro da normalidade.

Este aumento significativo da frequência cardíaca (cerca de 15%), imediatamente após o voo espacial, foi demonstrado numa variedade de outros estudos realizados, tanto na posição supina como na posição ortostática [2,34]. Os valores de frequência cardíaca tendem a retornar progressivamente aos valores pré-voo, sendo que esta adaptação pode durar quase um mês.

Geralmente, com o retorno ao solo, o equilíbrio LF/HF¹ aumenta em comparação com os valores prévios, sugerindo um aumento do controlo simpático da frequência cardíaca e, portanto, um aumento do domínio LF de HRV e uma redução da modulação vagal da FC, o que está de acordo com o aumento da sensibilidade dos recetores noradrenérgicos, também observada após a exposição a microgravidade [35].

Para além disso, os estudos realizados revelaram que estas mudanças do controlo autonómico no pós-voo eram mais frequentes na posição supina (período noturno), com uma dominância marcada do simpático, enquanto que a modulação parassimpática diminuía significativamente. Porém, muito recentemente, foi demonstrado que não existem diferenças notáveis nas adaptações de pós-voo de voos de curta ou longa duração [36].

6. Retorno à gravidade: Intolerância Ortostática

¹ O rácio LF/HF corresponde a uma estimativa do equilíbrio simpático-vagal. Aumentando em situações de predomínio simpático e diminuindo em situações de predomínio parassimpático.

A adaptação do sistema cardiovascular à ausência de gravidade é relativamente rápida, o que pode trazer consequências nefastas aos astronautas, com o retorno à Terra [5,37].

A hipotensão ortostática pós-voo é um fenômeno extremamente comum e bem documentado pelos astronautas (dependendo da definição, varia de 9 a 64%), o qual pode persistir por semanas, após o retorno à Terra [2,5].

A intolerância ortostática está, muitas vezes, associada a outros sinais e sintomas tais como: tonturas, taquicardia, incapacidade de permanecer em ortostatismo, outros sintomas pré-síncope e, por vezes, síncope [2]. A intolerância ortostática ocorre quando há uma perfusão inadequada do cérebro, com a mudança para a postura ortostática. Os mecanismos responsáveis por este processo incluem a hipovolemia, diminuição do enchimento cardíaco e do volume sistólico, e uma resposta neurohormonal compensatória inadequada [2].

Apesar deste problema não afetar o sucesso das missões espaciais, a preocupação dos cientistas está no compromisso da capacidade dos astronautas em realizar, por exemplo, uma fuga de emergência caso necessário [2].

O que os fisiologistas acreditam é que, durante o voo espacial, devido a um aumento de diurese e natriurese, resultantes da resposta autonômica à redistribuição superior de fluidos, existe uma diminuição do volume plasmático de aproximadamente 10-15%. Embora esta perda de volume não seja o principal mecanismo de intolerância ortostática, é provavelmente, um dos principais contribuintes [2,38].

Atualmente, existe evidência de que a alteração da regulação neurohormonal cardiovascular também contribui de forma pertinente para o quadro de intolerância ortostática. A alteração deste eixo pode levar a mudanças inadequadas da frequência cardíaca com o ortostatismo, e a uma atenuação da vasoconstrição pelo barorreflexo [2]. Um estudo realizado por Blaber et al., 2004, mostrou uma associação entre o estado autonômico pré-voo e as alterações no controle autonômico pós-voo, com o fenômeno de intolerância ortostática. O que se verificou foi que, tanto os finalistas (astronautas capazes de se manter na posição ortostática por 10 min no dia da aterragem) como os não finalistas, apresentavam um aumento da atividade simpática durante o voo, mas apenas os finalistas mantinham essa resposta no dia da aterragem. Para além disso, os

não finalistas apresentavam uma maior atividade parassimpática supina pré-voo. No entanto, o mecanismo pelo qual isto acontece ainda não é compreendido.

Admite-se, então, que a explicação mais provável da intolerância ortostática é uma combinação dos vários mecanismos acima mencionados [2]. Ainda assim, muitos estudos terão de ser realizados, por forma a corroborar esta teoria.

7. Riscos a longo prazo na Estabilidade Cardíaca

7.1- Atrofia Cardíaca

Atualmente, daquilo que sabemos relativamente à fisiopatologia cardíaca, o músculo cardíaco adapta-se prontamente a diferentes condições de carga. A título de exemplo, das situações de hipertensão arterial ou estenose aórtica resulta uma hipertrofia ventricular esquerda compensatória. Faz sentido, portanto, que a exposição a um ambiente de microgravidade também provoque um processo de adaptação do músculo cardíaco. Tem havido algumas evidências de que, de facto, o tamanho cardíaco reduz após o voo espacial em comparação com o pré-voo [5]. Um estudo recente revelou que a atrofia cardíaca ocorre após 6 semanas de “*horizontal bed rest*” (modelo terrestre de simulação de microgravidade), bem como após apenas 10 dias de voo espacial, revelando uma redução de 12% da massa ventricular esquerda [39]. Estes resultados sugerem a existência de remodelação cardíaca em resposta a uma redução do trabalho do músculo miocárdio no ambiente de microgravidade (real e simulada).

No entanto, a relação entre as mudanças estruturais e funcionais resultantes do voo espacial ainda não é bem compreendida. Um estudo realizado por Bungo et al., 1987, obteve medidas ecocardiográficas de 17 astronautas antes e após uma viagem espacial, com a duração de 5 a 8 dias. Os resultados obtidos demonstraram uma pequena e estatisticamente insignificante redução no diâmetro da parede posterior cardíaca. Em paralelo, houve uma diminuição significativa do volume sistólico de 28% imediatamente após a aterragem, que recuperou para valores pré-voo em apenas duas semanas.

Tendo em mente o tamanho reduzido da amostra, e a dependência da ecocardiografia do operador, os resultados obtidos revelaram que a diminuição da função cardíaca pode não ter uma relação direta com as mudanças estruturais cardíacas após o voo espacial.

Infelizmente, os estudos realizados nesta vertente são poucos, o que nos impede de tirar conclusões sobre a ligação entre a atrofia cardíaca pós-voo e as mudanças na função cardíaca [5].

7.2- Alterações do Ritmo Cardíaco

Os distúrbios de ritmo no espaço, apesar de documentados, são muito pouco frequentes [41]. As arritmias no espaço incluem: extrassístoles ventriculares e supraventriculares, arritmias nodais e distúrbios da condução auriculoventricular [2].

Apesar destas alterações de ritmo já serem relatadas desde o início das missões Skylab nos anos 70, existe escassa evidência de que o ambiente do voo espacial aumente o risco de arritmias potencialmente fatais [42].

Foram propostas várias hipóteses etiopatogénicas para tentar explicar as perturbações de ritmo observadas, nomeadamente alterações eletrofisiológicas, mudanças estruturais e alterações funcionais.

Relativamente às alterações eletrofisiológicas, existem apenas fracas evidências de modificações no intervalo QT [43].

Em relação ao processo de remodelação cardíaco, mencionado acima, algumas evidências sugerem que o coração sofre atrofia durante o tempo em que o mesmo está exposto ao ambiente de microgravidade, causando uma diminuição da massa ventricular esquerda, o que poderia predispor o coração a arritmias [39].

Por fim, as alterações funcionais relacionadas com a redistribuição de fluidos e com a redução do volume plasmático, podem, potencialmente, estar na origem das mudanças de ritmo cardíaco [5].

7.3- Risco de Doenças Cardiovasculares nos Astronautas

Um estudo realizado em astronautas americanos estimou que havia um risco de 3 a 5% dos mesmos virem a desenvolver doença cardiovascular, e concluiu que os critérios de seleção dos astronautas podem não ser os mais adequados na prevenção de um evento cardíaco em missões de longo prazo [44]. Um outro estudo comparou as taxas de mortalidade por doença cardiovascular em astronautas que não voavam, astronautas que voavam apenas em LEO e astronautas lunares da Apollo, que viajam para além da

magnetosfera terrestre. Curiosamente, não foram encontradas diferenças na taxa de mortalidade por doença cardiovascular entre os que não voavam e os que voavam apenas em LEO, mas houve um aumento significativo de 4-5 vezes na mortalidade por DCV quando comparado com os astronautas da Apollo. Isto sugere um possível efeito prejudicial da exposição à radiação, mas não da microgravidade em si [45].

Muito recentemente, um estudo realizado mostrou que ser astronauta não está associado a um aumento de risco de DCV ou de doença arterial coronária [46].

8. Contramedidas

Alterações no volume de fluidos corporais e na concentração de eletrólitos durante o voo espacial transportam consigo consequências graves na readaptação dos astronautas ao retornar à Terra. O conhecimento atual destes fenômenos no espaço ainda é escasso, e por isso o desenvolvimento de contramedidas é importante para mitigar estes efeitos [2].

Entre estas medidas, inclui-se um cronograma diário de exercícios aeróbios, sendo que pesquisas anteriores revelam que o regime de exercícios mais benéfico deve ser de intensidade moderada e de longa duração, que algumas fontes sugerem como sendo cerca de duas horas [2,5,47].

Infelizmente, apesar da importância destes exercícios, a sua implementação é extremamente dispendiosa, podendo ainda interferir negativamente nas funções diárias dos astronautas, o que é comprovado pela baixa adesão por parte dos mesmos [2,5].

É importante notar que as contramedidas atuais ainda não protegem totalmente os astronautas do descondicionamento cardiovascular durante o voo espacial de longa duração [48].

9. Conclusão

Esta revisão resumiu as principais alterações fisiológicas observadas no sistema cardiovascular no campo de Bioastronáutica, tanto a curto como a longo prazo. Os conhecimentos adquiridos durante pouco mais de meio século revelaram que o sistema cardiovascular humano é sensível aos efeitos da microgravidade, e que as adaptações fisiológicas decorrentes da ausência de uma força gravitacional são reversíveis com o retorno à Terra, em algumas semanas ou meses. Contudo, estas alterações não devem ser minorizadas, principalmente em missões de longa duração.

Apesar dos resultados referidos no decorrer desta revisão, é necessário ter em mente que muitos destes ainda são contraditórios. Esta discrepância reside no facto destes estudos utilizarem diferentes protocolos no estudo da fisiologia espacial. Além disso, o número de indivíduos utilizados nos estudos dos efeitos do voo espacial é muito limitado, o que dificulta a valorização dos resultados desses mesmos estudos.

Por fim, não existem grupos de controlo com os quais se possam comparar os resultados. Assim sendo, existe uma necessidade de criação de novas técnicas e equipamentos adequados, para que as medições em voo sejam mais fiáveis, e de uma uniformização dos protocolos utilizados nos estudos.

Um dos objetivos futuros centraliza-se na viagem a Marte, todavia, até lá, ainda há um longo caminho a percorrer. Para isso, na minha opinião, e tendo em conta que a viagem até Marte pode durar cerca de 3 anos, é essencial a condução de novos estudos, que se baseiem, principalmente, na evolução das adaptações dos vários sistemas de órgãos em viagens de longa duração, para melhor compreender de que forma o nosso corpo muda com o espaço, e o que devemos fazer de forma a proteger a saúde dos astronautas.

Finalmente, acho que ainda relevante o desenvolvimento de novas contramedidas eficazes para prevenir e limitar alterações a curto prazo como atrofia muscular, perda de densidade mineral óssea e descondicionamento.

10. Referências Bibliográficas

1. Are, W., & Alterations, T. H. E. I. (2016). Towards human exploration of space : the THESEUS review series on cardiovascular , respiratory , and renal research priorities. <https://doi.org/10.1038/npjmgrav.2016.31>
2. Aubert AE, Beckers F & Verheyden B (2005). Cardiovascular function and basics of physiology in microgravity. *Acta Cardiol* 60(2), 129-151
3. Kerwin, J. P., Berry, C. A., Hoffler, G. W., Mohler, S. R., & Jernigan, C. A. (2009). History of Space Medicine: The Formative Years at NASA. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 80(4), 345–352. <https://doi.org/10.3357/ase.2463.2009>
4. Vernikos J, Schneider VS. Space, gravity and the physiology of aging: parallel or convergent disciplines? A mini-review. *Gerontology*. 2010;56:157–166.
5. Shen, M., & Frishman, W. H. (2018). Effects of Spaceflight on Cardiovascular Physiology and Health. *Cardiology in Review*, 1. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000236>
6. Benarroch, E., Gregory-Cutsforth J., Flemming K.,(2017). Autonomic Nervous System. *Mayo Clinic Medical Neurociences: Organized by Neurologic System and Level*. Oxford University Press.
7. Mccorrey, L. K. (2007). TEACHERS' TOPICS Physiology of the Autonomic Nervous System, 71(4). <https://doi.org/10.1073/pnas.1602532113>
8. Strauss, M.H. (2002). Baroreceptor reflex function. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 283: R284-R286,2002.
9. Silver FH, Siperko LM. Mechanosensing and mechanochemical transduction: how is mechanical energy sensed and converted into chemical energy in an extracellular matrix? *Crit Rev Biomed Eng*. 2003;31:255–331.
10. Blaber, E., Marçal, H., & Burns, B. P. (2010). Bioastronautics: The Influence of Microgravity on Astronaut Health. *Astrobiology*, 10(5), 463–473. <https://doi.org/10.1089/ast.2009.0415>
11. Charles, J. B., & Bungo, M. W. (1991). Cardiovascular physiology in space flight. *Experimental Gerontology*, 26(2–3), 163–168. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(91\)90008-A](https://doi.org/10.1016/0531-5565(91)90008-A)
12. Christensen N.J, Drummer C, Norsk P. Renal and sympathoadrenal responses in space. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(3):679-83.
13. Watenpaugh DE, Hargens AR. The Cardiovascular System in Microgravity

- [Internet]. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011 [cited 2018 Mar 1]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.cp040129>
14. Buckey J.C; Gaffney F.A; Lane L.D; Levine B.D; Watenpaugh D.E; Blomqvist C.G. Central venous pressure in space. *N Engl J Med* 24-6-1993; 328 (25):1853-4
 15. Foldager N., Andersen T.A., Jessen F.B., Ellegaard P., Stadeager C., Videbaek R., Norsk P. Central venous pressure in humans during microgravity. *J Appl Physiol* 1996; 81(1):408-12.
 16. Videbaek R. and Norsk P. Atrial distension in humans during microgravity induced by parabolic flights. *J Appl Physiol* 1997; 83(6): 1862-6.
 17. Leach C.S., Johnson P.C., Cintron N.M. The endocrine system in space flight. *Acta Astronaut* 1988; 17(2): 161-6.
 18. Cintron N.M., Lane H.W., Leach C.S. Metabolic consequences of fluid shifts induced by microgravity. *Physiologist* 1990; 33(1 Suppl): S16-S19.
 19. Blomqvist C.G. Regulation of the systemic circulation at microgravity and during readaptation to 1g. *Med Sc Sports Exerc* 1996; 28:S9-S13.
 20. Herault S., Formina G., Alferova I., Kotovskaya A., Poliakov V., Arbeille P. Cardiac, arterial and venous adaptation to weightlessness during 6-month MIR spaceflights with and without thigh cuffs (bracelets). *Eur J Appl Physiol* 2000; 81(5):384-90.
 21. Norsk P., Drummer C., Rocker L., Strollo F., Christensen N.J., Warberg J., Bie P., Stradeager C., Johansen L.B., Heer M. Renal and endocrine responses in humans to isotonic saline infusion during microgravity. *J Appl Physiol* 1995; 78(6): 2253-9.
 22. Norsk P., Christensen N.J., Bie P., Gabrielsen A., Heer M., Drummer C. Unexpected renal responses in space. *Lancet* 2000; 356(9241):1577-8.
 23. Smith S.M., Krauhs J.M., Leach C.S. Regulation of body fluid volume and electrolyte concentrations in spaceflight. *Adv Space Biol Med* 1997; 6: 123-65.
 24. Smith S.M., Wastney M.E., Morukov B.V., Larina I.M., Nyquist L.E., Abrams S.A., Taran E.N., Shih C.Y., Nillen J.L., Davis-Street J.E., Rice B.L., Lane H.W. Calcium metabolism before, during, and after a 3-mo spaceflight: kinetic and biochemical changes. *Am J Physiol* 1999; 277(1 Pt 2): R1-10.
 25. Whedon G.D., Lutwak L., Rambaut P., Whittle M., Leach C., Reid J., Smith M.

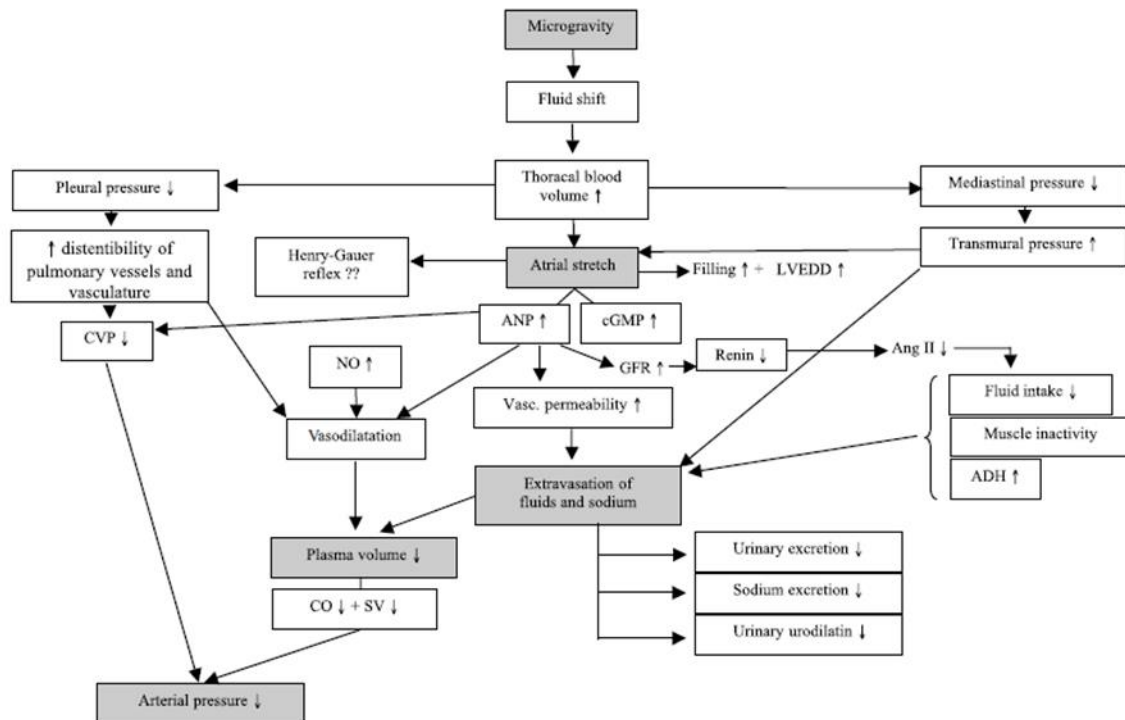
- Mineral and nitrogen metabolic studies on Skylab flights and comparison with effects of earth long-term recumbency. *Life Sci Space Res* 1976; 14:119-27.
26. Rambaut P.C., Leach C.S., Whedon G.D. Metabolic energy requirements during manned orbital Skylab missions. *Life Sci Space Res* 1977; 15: 187-91.
 27. Rambaut P.C., Leach C.S., Whedon G.D. A study of metabolic balance in crewmembers of Skylab IV. *Acta Astronaut* 1979; 6(10): 1313-22.
 28. Charles J.B. and Lathers C.M. Cardiovascular adaptation to space flight. *J Clin Pharmacol* 1991; 31(10): 1010-23.
 29. Leach C.S and Johnson P.C. Influence of spaceflight on erythrokinetics in man. *Science* 1984; 225(4658): 216-8.
 30. Udden M.M., Driscoll T.B., Gibson L.A., Patton C.S., Pickett M.H., Jones J.B., Nachtman R., Allebban Z., Ichiki A.T., Lange R.D. Blood volume and erythropoiesis in the rat during spaceflight. *Aviat Space Environ Med* 1995; 66(6): 557-61.
 31. Alfrey C.P., Udden M.M., Huntoon C.L., Driscoll T. Destruction of newly released red blood cells in space flight. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28(10 Suppl): S42-S44.
 32. Rienzo M, Castiglioni P, Iellamo F, Volterrani M, Pagani M, Mancina G, Karemaker JM & Parati G (2008). Dynamic adaptation of cardiac baroreflex sensitivity to prolonged exposure to microgravity: data from a 16-day spaceflight. *J Appl Physiol* 105, 1569-1575
 33. Beckers F, Seps B, Ramaekers D, Verheyden B & Aubert AE (2003). Parasympathetic heart rate modulation during parabolic flights. *Eur J Appl Physiol* 90, 83-91
 34. Blaber AP, Bondar RL & Kassam MS (2004). Heart rate variability and short duration spaceflight: relationship to post-flight orthostatic intolerance. *BMC Physiology* 4(6), 1-11
 35. Levine BD, Pawelczyk JA, Ertl AC, Cox JF, Zuckerman JH, Diedrich A, Biaggioni I, Ray CA, Smith ML, Iwase S, Saito M, Sugiyama Y, Manof T, Zhang R, Iwasaki K, Lane LD, Buckley JC, Cooke WH, Baisch FJ, Robertson D, Eckberg DL & Blomqvist CG (2002). Human muscle sympathetic neural and haemodynamic responses to tilt following spaceflight. *Journal of Physiology* 538(1), 331-340
 36. Vandeput S, Widjaja D, Aubert AE, Van Huffel S (2013) Adaptation of

- autonomic heart rate regulation in astronauts after spaceflight. *Med Sci Monit* 4(19), 9-17
37. Tank J, Baevsky RM, Funtova II, *et al.* Orthostatic heart rate responses after prolonged space flights. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* 2011; 21:121
 38. Aubert AE, Larina I, Momken I, *et al.* Towards human exploration of space: the THESEUS review series on cardiovascular, respiratory, and renal research priorities. *NPJ Microgravity* 2016;2:16031.
 39. Perhonen MA, Franco F, Lane LD, *et al.* Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2001;91:645–653.
 40. Bungo MW, Goldwater DJ, Popp RL, *et al.* Echocardiographic evaluation of space shuttle crewmembers. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1987;62:278–283.
 41. Leguay G and Seigneuric A. Cardiac arrhythmias in space. Role of vagotonia. *Acta Astronaut* 1981; 8(7): 795-801.
 42. Platts S.H., Stenger M., Phillips T., Brown A., Arzeno N., Levine B., Summers R. (2017) Risk of Cardiac Rhythm Problems During Spaceflight. *National Aeronautics and Space Administration.* Houston, Texas.
 43. D'Aunno, D. S., Dougherty, A. H., DeBlock, H. F., & Meck, J. V. (2003). Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts. *American Journal of Cardiology*, 91(4), 494–497.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03259-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03259-9)
 44. Hamilton DR, Murray JD, Kapoor D, *et al.* Cardiac Health for Astronauts: Current Selection Standards and Their Limitations. *Aviat Space Environ Med.* 2005;76:615–626.
 45. Delp MD, Charvat JM, Limoli CL, *et al.* Apollo Lunar Astronauts Show Higher Cardiovascular Disease Mortality: Possible Deep Space Radiation Effects on the Vascular Endothelium. *Sci Rep.* 2016;6:29901
 46. Ade CJ, Broxterman RM, Charvat JM, *et al.* Incidence Rate of Cardiovascular Disease End Points in the National Aeronautics and Space Administration Astronaut Corps. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 28];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5586420/>
 47. Convertino VA. Status of cardiovascular issues related to space flight: Implications for future research directions. *Respir Physiol Neurobiol.*

2009;169:S34–S37.

48. Hargens AR, Bhattacharya R, Schneider SM. Space physiology VI: exercise, artificial gravity, and countermeasure development for prolonged space flight. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113:2183–2192.

11. Anexos



Anexo 1- Alterações fisiológicas na microgravidade [2]

REF.	PROTOCOL	RESULTS
Fritsch et al., 1996	12 male astronauts; 24h recordings of HR and BP pre- in- and postflight	↓HR inflight ↑HR postflight ↓HRV inflight
Cooke et al., 2000	3 male astronauts; 9 months in MIR; recordings of HR and BP pre in and both early and 14 days postflight	↓HR inflight ↓Vagal Baroreflex
Cox et al., 2002	6 male astronauts; recordings of HR during Valsalva pre- and inflight	↓HR inflight ↓RRI inflight
Migeotte et al., 2003	4 male astronauts; recordings of HR and RSA pre-, in- and 15 days postflight	↓HR inflight ↑HR postflight ↑LF/HF postflight
Baevsky et al., 2007	8 male astronauts; Long-term mission in ISS; recordings of ECG and PP preflight, every 4wk inflight and 3/6 days postflight	=HR inflight =HRV inflight ↑HR postflight ↓HF band postflight
Verheyden et al., 2009	11 male astronauts; up to 6 months in ISS; recordings of HR and BP preflight standing and supine and inflight	↓HR inflight mainly compared to preflight standing values
Vandepuut et al., 2013	8 astronauts in ISS; short- and long-term flights; 24h recordings of ECG and HR pre- and 5/30 days postflight	No difference short- vs. long-; ↑LF/HF late postflight

Anexo 2- Variabilidade de resultados obtidos nos estudos realizados ao longo dos anos sobre o SNA